

UTILIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTI-ESTREPTOLISINA O EN PEDIATRÍA

Ana Victoria Leiva Vilaplana
R3 PEDIATRÍA
Tutor: Dr. Pedro Alcalá

Índice

- ▶ ***Streptococcus pyogenes***
 - ▶ Generalidades
 - ▶ Epidemiología
 - ▶ Estructura y patogenia
- ▶ **Complicaciones no supurativas**
 - ▶ Fiebre reumática: Historia natural y Criterios diagnósticos
 - ▶ Glomerulonefritis postestreptocócica
 - ▶ Artritis postestreptocócica
- ▶ **Anticuerpos anti-estreptolisina O**
 - ▶ Concepto
 - ▶ Título de anticuerpos
 - ▶ Valor normal
 - ▶ Interpretación clínica
 - ▶ Otros Anticuerpos anti-*streptococcus*
- ▶ **Análisis prospectivo de la respuesta inmune**
- ▶ **Tabla resumen**
- ▶ **Conclusiones**

Streptococcus pyogenes: Generalidades

- ▶ *Streptococcus* grupo A (SGA): Gram +, β hemolítico, ubicuo
- ▶ Más frecuente en lactantes, niños y adultos jóvenes
- ▶ Primoinfección: faringe y piel
- ▶ Formas de presentación de la enfermedad por SGA:

Supurativas	No supurativas
Faringoamigdalitis, escarlatina	Fiebre reumática aguda
Absceso periamigdalino	Cardiopatía reumática
Linfadenitis cervical	Glomerulonefritis postestrept
OMA, mastoiditis	Artritis reactiva postestrept
Neumonía	PANDAS
Empiema, erisipela, celulitis	Uveitis postestreptocócica
Miositis, fascitis	Vasculitis cutánea postestrept
	Septicemia, endocarditis, Sd. Shock tóxico streptocócico

Importante morbi-mortalidad

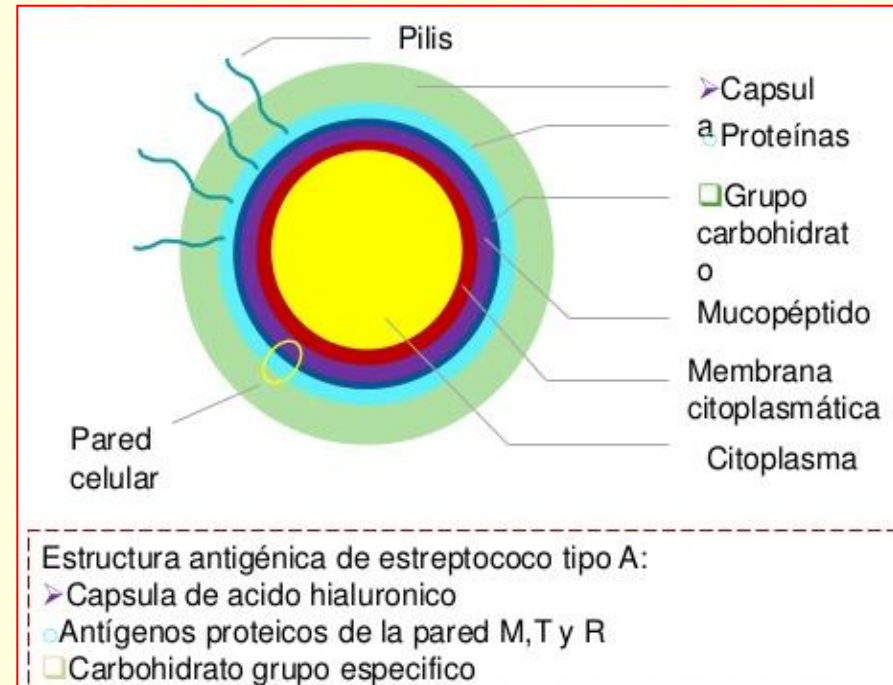
Epidemiología

- ▶ (S.XX) La fiebre reumática aguda (FRA) y la cardiopatía reumática (CR) han disminuido en los países desarrollados
- ▶ Continúan siendo un problema de salud en regiones tropicales
- ▶ OMS:
 - ▶ 15.6 Millones → CR
 - ▶ 500.000 → adquieren FRA cada año, de ellos 300.000 desarrollan CR
 - ▶ 233.000 mueren cada año por FRA o CR



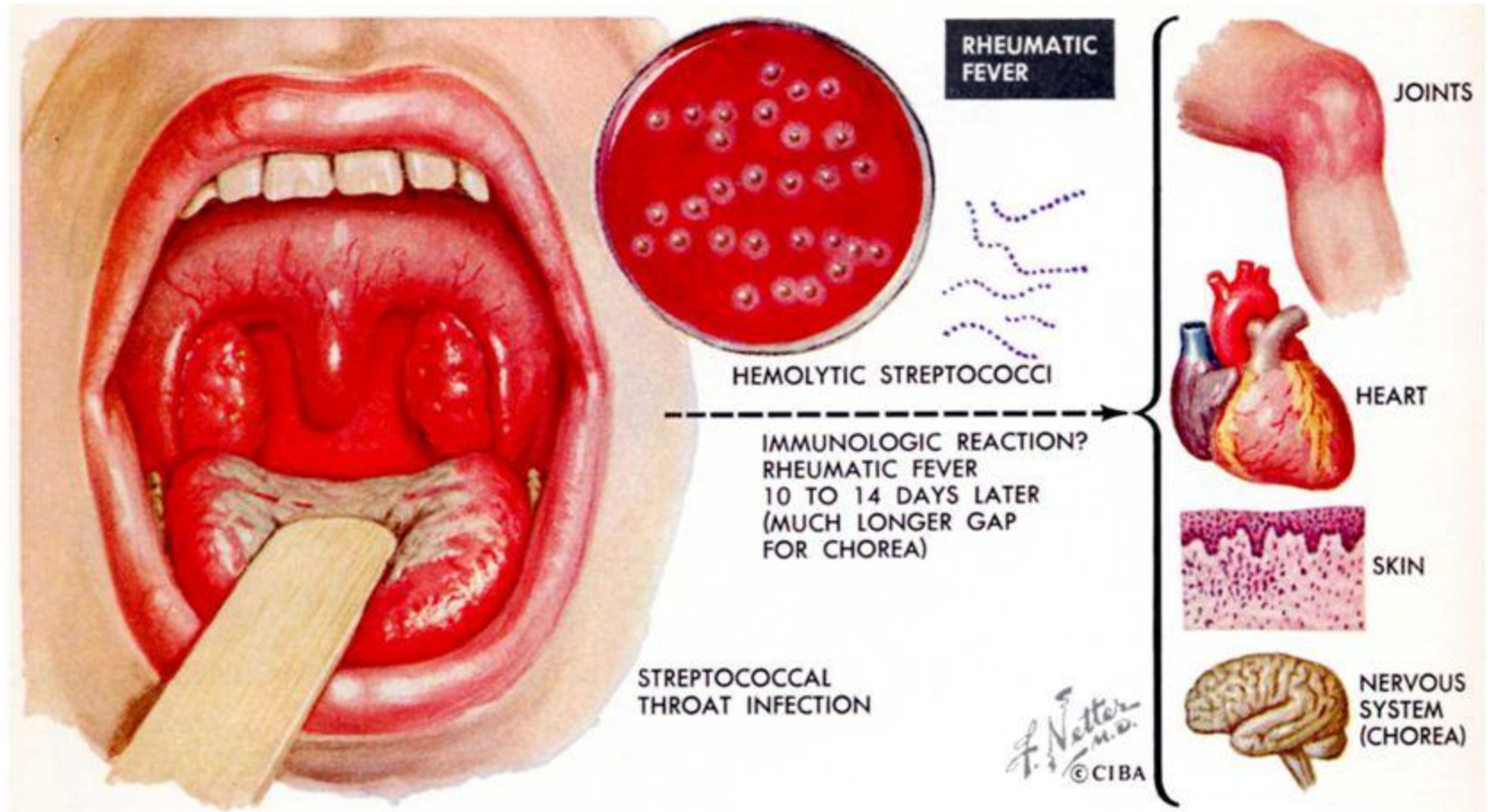
Streptococcus pyogenes: Estructura y Patogenia

- ▶ Sist^a inmune elabora respuesta humoral específica a componentes antigénicos:
 - ▶ Intracelulares: **Prot M**, CH grupo A
 - ▶ Extracelulares: **Estreptolisina O y S**, **deoxirribonucleasa (DNAse)**, hialuronidasa y estreptoquinasa
- ▶ **Mimetismo molecular**: epítomos compartidos entre tejidos humanos y antígenos bacterianos del SGA



Subdivido en serotipos según la especificidad antigénica de la proteína M

Fiebre reumática



Fiebre reumática aguda: historia natural

- ▶ + frec: 5-15 años de edad
- ▶ 2-4 sem tras faringitis estreptocócica (S β hemoliticoGA)
- ▶ En 2-3% de las personas con FAA supurativa
- ▶ Inflamación sistémica:
 - ▶ Fiebre (\uparrow reactantes fase aguda: PCR y VSG en 60-80%)
 - ▶ Afectación TEJIDO CONECTIVO:
 - ▶ Articulaciones (poliartritis 61.4%)
 - ▶ Corazón (carditis 46.2%)
 - ▶ Piel (eritema marginatum o nódulos subcutaneos 2-5%)
 - ▶ SNC (corea 6.9%)
- ▶ Duración \approx 3 meses, si carditis grave \approx 6 meses (Fiebre reumática crónica < 5%)
- ▶ 65% recurrencia, siempre por reinfección

▶ Disminuye con el tiempo

Box 1 Diagnostic criteria for acute rheumatic fever (ARF)²³

Primary episode of ARF

- ▶ Two major criteria OR one major and two minor criteria AND
- ▶ Evidence of a preceding group A streptococcal infection within the last 45 days

Major criteria

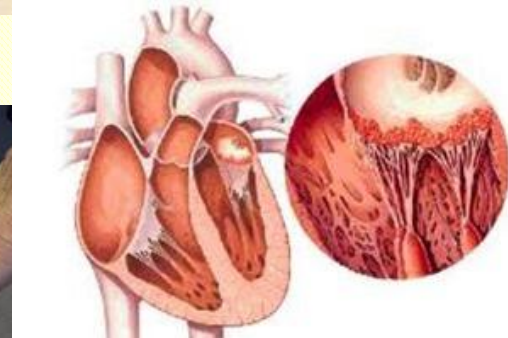
- ▶ Carditis
- ▶ Polyarthritits
- ▶ Chorea
- ▶ Erythema marginatum
- ▶ Subcutaneous nodules

Minor criteria

- ▶ Fever, polyarthralgia
- ▶ Elevated acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate or leucocyte count)
- ▶ Electrocardiogram: prolonged P-R interval

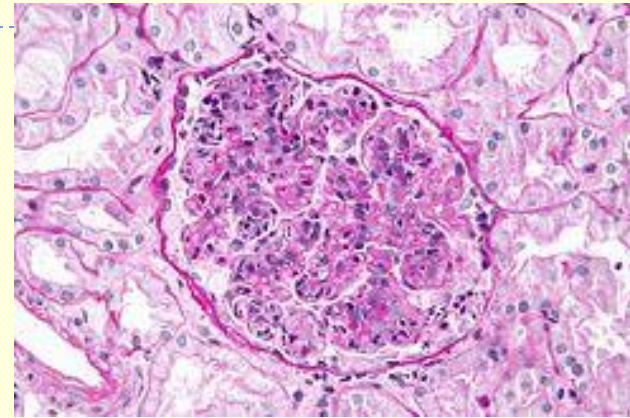
Evidence of preceding GAS infection:

- ▶ Elevated or rising antistreptolysin-O or other streptococcal antibody, OR
- ▶ A positive throat culture, OR
- ▶ Rapid antigen test for group A streptococci, OR
- ▶ Recent scarlet fever



Glomerulonefritis postestreptocócica

- ▶ Lesión inflamatoria no supurativa glomerular
- ▶ Causa más común de Sd. nefrítico en niños (4-14 años, + ♂)
- ▶ Existen serotipos nefritógenos del SGA en las infecciones faríngeas y en las infecciones cutáneas
- ▶ Latencia:
 - ▶ tras las infecciones cutáneas (3-5 semanas)
 - ▶ tras infecciones respiratorias superiores (7-15 días)
- ▶ Para establecer la infección previa por SGA:
 - ▶ Tras faringoamigdalitis: ASLO + antiDNAsa-B
 - ▶ tras impétigo: antiDNAsa-B



Artritis reactiva postestreptocócica



- a) Artritis/artralgia tras una infección por SGA (evidenciada mediante ASLO)
- b) No cumple criterios de Jones para el diagnóstico de FR
- c) Descartar otras artritis reactivas
 - ▶ Diferencias con la fiebre reumática:
 - ▶ Periodo latencia 10 días
 - ▶ Recurrente y prolongada (unos 2 meses el primer episodio)
 - ▶ No migratoria
 - ▶ Peor respuesta a salicilatos y AINEs
 - ▶ No suele producir complicaciones que pongan en riesgo la vida
 - ▶ * existen autores que consideran ambas entidades como presentaciones clínicas particulares dentro del amplio espectro de la infección estreptocócica
 - ▶ * algunos autores sugieren que los pacientes que han presentado más de un episodio recibir profilaxis antibiótica para evitar recidivas articulares posteriores

ASLO... Cuestiones

¿ Qué son los ASLO?

¿ Cómo se miden?

¿ Existen otros marcadores serológicos para estreptococo del grupo A (SGA)?

¿ Qué utilidad tienen los ASLO?

¿ cual es el valor normal?

¿ es útil una medida aislada?

¿ cómo se interpretan dos medidas?

En un niño con FAA no complicada, ¿ pueden identificar infección por SGA?

¿Se pueden utilizar en el diagnóstico de la fiebre reumática aguda?

¿ y en otras complicaciones no supurativas?

En GNF aguda, ¿un valor normal excluye etiología postestreptocócica?

¿Qué son los ASLO?

Anticuerpos anti-estreptolisina O

Streptococcus pyogenes produce sustancias extracelulares: Hemolisinas estreptocócicas (estreptolisina O → lábil al oxígeno)



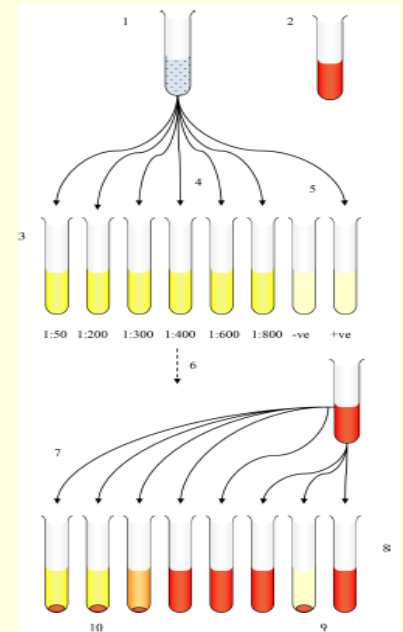
cultivado en agar sangre: hemólisis



Inducen una respuesta humoral en el huésped (ASLO) → sin función protectora

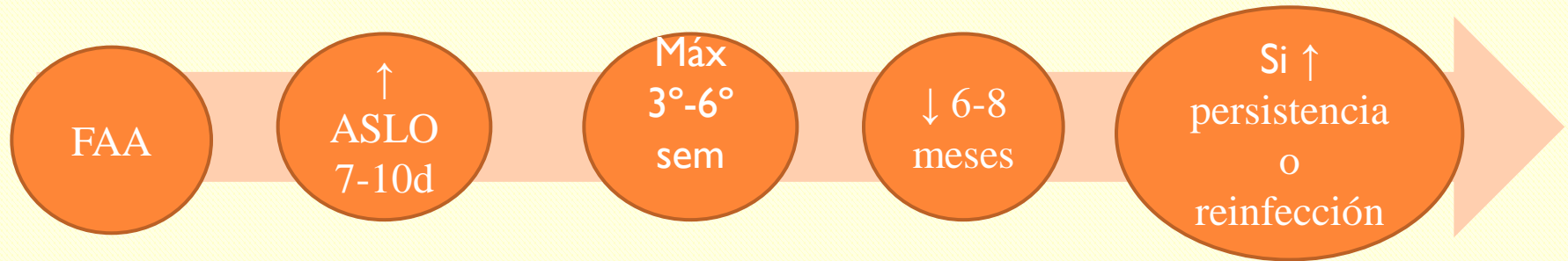
▶ Laboratorio: Aglutinación pasiva indirecta

Título de antiestreptolisina O: La mayor dilución de suero que no muestra hemolisis



Anticuerpos anti-estreptolisina O (ASLO)

- ▶ Elevados en 80% de pacientes con FAA por *S. pyogenes*



- ▶ Falsos + : artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, LES, esclerodermia difusa, psoriasis guttata, lepra lepromatosa, hipergammaglobulinemia, mieloma múltiple hepatitis viral aguda, TBC, listeriosis, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas*, colesterol sérico alto (Sd. Nefrótico), portadores sanos,
- ▶ **Importante seleccionar a los pacientes e interpretar los resultados en el contexto clínico**

*Pueden permanecer indefinidamente elevados en algunos individuos

Anticuerpos anti-estreptolisina O (ASLO)

▶ ¿Cuál es el valor normal?

No existe un título NORMAL, dependerá de:

- ▶ Edad del niño
- ▶ Lugar de la infección
- ▶ Localización geográfica
- ▶ Estación del año
- ▶ Uso de antibióticos o corticoides

- ▶ * ASLO > 500 UI/ml: claramente positivo, aunque existen autores que requieren una curva serológica positiva para el diagnóstico

LSN: límite superior de la normalidad: 200UI/ml

- > p80

-> 2 desviaciones estándar

Más del 80-90% de pacientes con FRA o GNPS tienen ASLO > LSN

Edad:

- RN-1 año: ASLO maternos
- 1-3 a: título bajo (<50-100)
- Escolares: infecciones repetidas, título máx a los 21 d

Antibióticos

Reduce la respuesta inmune contra los antígenos

Lugar de infección:

- piel: no estimula significativamente la producción de antiestreptolisinas
- La piel contiene colesterol libre que se une a estreptolisina O y disminuye su antigenicidad

Localización geográfica

Zonas alta y baja prevalencia de infección → Prob. Pre-test

Anticuerpos anti-estreptolisina O (ASLO)

- ▶ **¿Cómo interpretamos una medida única?**
 - ▶ Si >LSN indica infección previa por SGA, si es inferior indica lo contrario
 - ▶ F + : 6,8% y F - : 27,33%
- ▶ **¿Cómo interpretamos dos mediciones secuenciales?**
 - ▶ OMS recomienda tomar 2 medidas separadas 10-14 días
 - ▶ Elevación x4 veces el título debe ser considerada infección por SGA
- ▶ **¿Un valor normal de ASLO puede excluir FR o GNF aguda?**
 - ▶ No
- ▶ **¿Los portadores sanos tienen niveles ASLO elevados?**
 - ▶ Suelen tener títulos muy bajos, justo por encima de los niveles detectables

Riesgo muy bajo de desarrollar complicaciones supurativas o no supurativas y presentan baja infectividad

Anticuerpos anti-estreptolisina O (ASLO)

- ▶ ¿ En un niño con FAA no complicada, ¿ pueden identificar infección por SGA?
 - ▶ Gold estándar: frotis faringeo
 - ▶ Alternativa: test rápidos → detección del carbohidrato de pared específico
 - ▶ OMS: el examen serológico de Ac anti-estreptococo no es necesario para casos de infección de vía resp alta no complicada
- ▶ ¿Se pueden utilizar en el diagnóstico de la fiebre reumática aguda?
 - ▶ Sí, aunque con precaución al interpretar los resultados

Anticuerpos anti-estreptolisina O (ASLO)

- ▶ ¿Se pueden utilizar en el diagnóstico de otras complicaciones no supurativas?
 - ▶ La historia clínica y la EF pueden ser insuficientes para identificar infección estreptocócica previa por:
 - ▶ Signos y síntomas de infección por SGA pueden estar resueltos
 - ▶ Sesgo de memoria
 - ▶ Faringoamigdalitis puede estar causada por virus u otras bacterias
 - ▶ La infección precedente puede ser asintomática

En estas ocasiones la serología puede ser útil para confirmar infección previa, se recomienda utilizar: ASLO y anti-DNAse

¿Existen otros anticuerpos anti-estreptococo?

▶ Anti DNAsa B:

- ▶ Para establecer infección previa por SGA en GNF postimpétigo y con los ASLO para aumentar el rendimiento dx en FRA

↑ 1^a-2^a semana tras FAA

Máx 6-8 semanas

Persisten elevados 2-3 meses más que los ASLO

Tabla 1. Pruebas para anticuerpos anti-estreptococo de utilidad clínica

Pruebas para anticuerpos anti-estreptococo de utilidad clínica	
Antígeno	Prueba
Extracelular (productos liberados) <ul style="list-style-type: none">• Estreptolisina O.• Deoxyribonucleasa B (DNAasa B)• Estreptoquinasa.• Hialorunidasa.• Dinucleotidasa adenina Nicotinamida. (NADasa)	Anti-estreptolisina O (ASTO) Anti-DNAasa B. Anti-estreptoquinasa.* Anti-hialuronidasa – estreptococo.* Anti-NADasa.*
Somático / Celular <ul style="list-style-type: none">• Proteína M tipo específica.• Carbohidrato del grupo A.	Anticuerpos tipo específico M.* Anticuerpos carbohidrato A.*

*No comercialmente disponible, uso actual en investigación y laboratorios de referencia.

Prospective Longitudinal Analysis of Immune Responses in Pediatric Subjects After Pharyngeal Acquisition of Group A Streptococci

Nicholas D. Hysmith,^{1,2} Edward L. Kaplan,³ P. Patrick Cleary,⁴ Dwight R. Johnson,³ Thomas A. Penfound,¹ and James B. Dale¹

¹University of Tennessee Health Science Center and Department of Veterans Affairs Research Service, Memphis, Tennessee; ²St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; and Departments of ³Pediatrics and ⁴Microbiology, University of Minnesota, Minneapolis

▶ Métodos:

- ▶ Evaluaron 195 muestras de suero, obtenidas de forma seriada en un periodo de 24 meses de 41 niños que tuvieron 51 nuevas infecciones faríngeas por SGA
- ▶ Se determinó mediante ELISA la cinética y la especificidad antigénica de la respuesta inmune usando un panel de 13 Ag compartidos y 18 péptidos M específicos de tipo

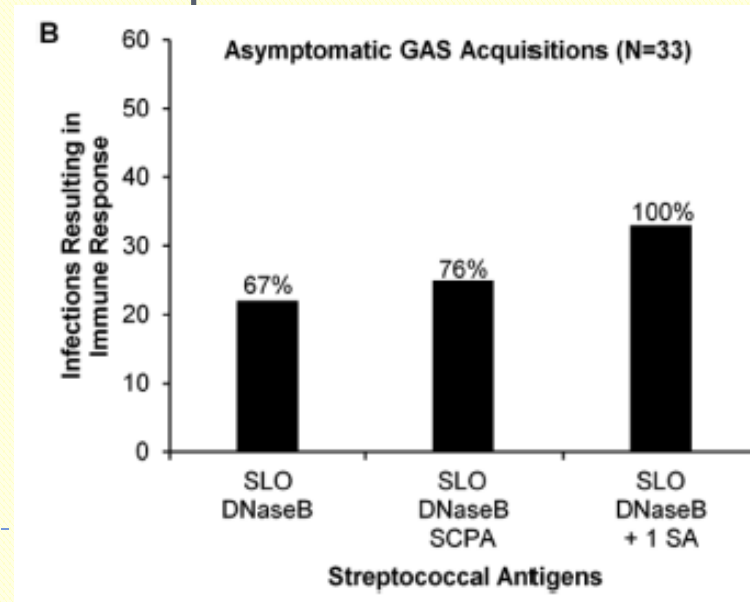
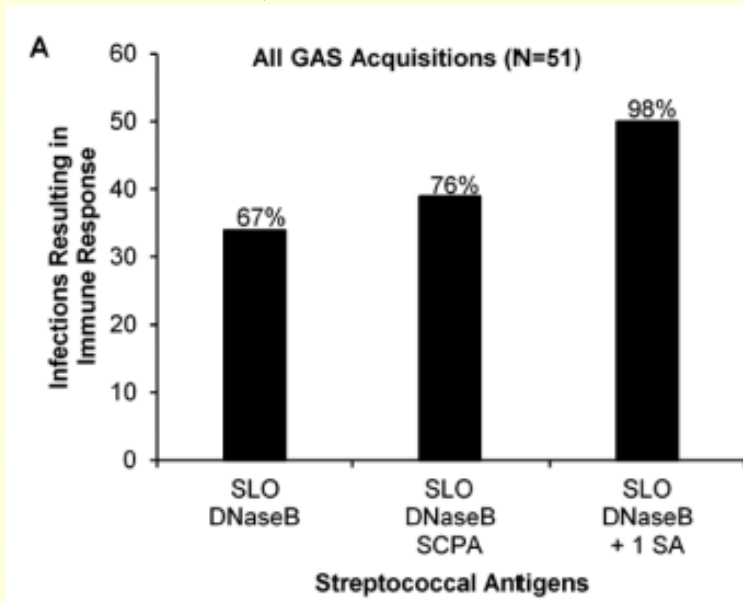
Prospective Longitudinal Analysis of Immune Responses in Pediatric Subjects After Pharyngeal Acquisition of Group A Streptococci

Nicholas D. Hysmith,^{1,2} Edward L. Kaplan,² P. Patrick Cleary,¹ Dwight R. Johnson,² Thomas A. Penfound,¹ and James B. Dale¹

¹University of Tennessee Health Science Center and Department of Veterans Affairs Research Service, Memphis, Tennessee; ²St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; and Departments of ³Pediatrics and ⁴Microbiology, University of Minnesota, Minneapolis

▶ Resultados:

- La respuesta inmune fue altamente variable entre individuos, incluso con el mismo tipo M
- 63% tuvo ↑ de Ac contra el péptido M homólogo
- 20% tuvo persistencia del cultivo faringeo + ≥ 12 semanas, a pesar de objetivarse respuesta inmune contra el peptido M homólogo
- 65% de las nuevas infecciones por SGA son asintomáticas



Prospective Longitudinal Analysis of Immune Responses in Pediatric Subjects After Pharyngeal Acquisition of Group A Streptococci

Nicholas D. Hysmith,^{1,2} Edward L. Kaplan,² P. Patrick Cleary,¹ Dwight R. Johnson,² Thomas A. Penfound,¹ and James B. Dale¹

¹University of Tennessee Health Science Center and Department of Veterans Affairs Research Service, Memphis, Tennessee; ²St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; and Departments of ³Pediatrics and ⁴Microbiology, University of Minnesota, Minneapolis

► Discusión:

- Sugiere asociación entre la presencia de anticuerpos M y la resistencia a la adquisición de una nueva infección faríngea por SGA del mismo tipo (sin diferencias estadísticamente significativas)
- El 65% de los sujetos con infección asintomática tenían elevación de Ac
- El diagnóstico y tratamiento de las faringoamigdalitis por SGA (limitado a las sintomáticas) disminuye las complicaciones no supurativas (2/3 de los casos de FR no son precedidos de síntomas de faringitis)
- Muestras secuenciales de ASLO y antiDNAsa B definen mejor la presencia de infección previa
- Péptidos M → en la superficie celular, estimulan la producción de Ac bactericidas y podrían ser componentes vacunales

Resumen: Utilidad ASLO en pediatría

Patología	¿Útil?
Fiebre reumática	Útil en diagnóstico de infección previa por SGA y recaídas en pacientes en tratamiento (seguimiento)
Carditis reumática	Cuando los síntomas empiezan a aparecer, los ASLO han regresado a la normalidad
Corea de Sydenham	Cuando los síntomas empiezan a aparecer, los ASLO han regresado a la normalidad
Artritis	Útil para el diagnóstico de infección previa por SGA
Glomerulonefritis (origen faríngeo)	Aumento del título de antiestreptolisinas O en la gran mayoría y antiDNAsa B No útil en seguimiento
Glomerulonefritis (origen cutáneo)	No hay elevación de ASLO, pero sí de antiDNAsa B

Conclusiones

- ▶ En un cuadro clínico sugestivo de FRA, los anticuerpos ASLO y anti-DNAse B se pueden utilizar para demostrar infección previa por SGA
- ▶ No se recomienda la realización de ASLO para el dx de FAA no complicada, pueden estar elevados en portadores asintomáticos
- ▶ Una elevación x4 veces en el título de anticuerpos ASLO entre dos medidas separadas 10-14 días se considera como infección previa por SGA
- ▶ En zonas de alta prevalencia tener en cuenta: edad, tipo de infección, comorbilidades, título de anticuerpos, tto antibiótico previo y momento en que se miden
- ▶ Un resultado negativo no excluye FRA o GNFPs
- ▶ La medida de anti-DNAse B (un segundo marcador serológico) puede junto con ASLO mejorar la sensibilidad diagnóstica
- ▶ Muestras secuenciales de ASLO y antiDNAse B definen la presencia de infección previa